

REVIEW ARTIKEL: NANOPARTIKEL KITOSAN UNTUK MENINGKATKAN KUALITAS NUTRASEUTIKAL

Putri Nur Azizah*, Yedi Herdiana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
putrinurazizah771@gmail.com
diserahkan 23/06/2023, diterima 19/10/2023

ABSTRAK

Nutraceutical adalah suatu senyawa metabolit sekunder berasal dari tanaman, mikroba, dan hewan yang dapat dikonsumsi untuk meningkatkan kesehatan, mencegah penyakit, dan mengobati penyakit. Nutraceutical sering kali ditemukan kelarutan dalam air, bioavailabilitas, absorpsi, dan efek farmakologinya rendah. Hal ini dikarenakan beberapa zat aktif mudah terdegradasi oleh sinar matahari dan larutan tertentu dengan pH asam atau basa. Permasalahan tersebut dapat diatasi dengan pembentukan nanopartikel. Nanopartikel adalah partikel berukuran kecil atau nanometer yang dapat meningkatkan efektivitas metabolit sekunder. Nanopartikel kitosan merupakan nanopartikel yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Nanopartikel kitosan telah terbukti dapat meningkatkan kualitas nutraceutical

Kata Kunci: Nanopartikel, kitosan, nutraceutical.

ABSTRACT

Nutraceuticals are secondary metabolites derived from plants, microbes and animals that can be consumed to improve health, prevent disease and treat disease. Nutraceuticals are often found to have low water solubility, bioavailability, absorption, and pharmacological effects. This is because some active substances are easily degraded by sunlight and certain solution with acidic or basic pH. These problem can be overcome by the formation of nanoparticles. Nanoparticles are small or nanometer-sized particles that can increase the effectiveness of secondary metabolites. Chitosan nanoparticles are nanoparticles that can be used to overcome this problem. Chitosan nanoparticles have been proven to improve nutraceutical quality

Keywords: Nanoparticles, chitosan, nutraceuticals.

PENDAHULUAN

Nutraseutikal merupakan gabungan kata *nutra* yang artinya nutrisi dan *seutikal* yang memiliki arti obat. Oleh karena itu, nutraseutikal merupakan senyawa metabolit sekunder atau hasil produk dari tanaman, mikroba, dan hewan yang dapat dikonsumsi oleh manusia serta dapat memberikan manfaat bagi kesehatan termasuk untuk mencegah penyakit (McClements et al., 2015). Nutraseutikal yang terkandung di dalam minuman dan makanan seperti sereal, sup, telur, dan sayur mayur dapat dikonsumsi secara langsung (Ardiansyah, 2015). Nutraseutikal dapat diolah terlebih dahulu menjadi bentuk lain seperti tablet, bubuk, cairan, dan kapsul sehingga dapat ditambahkan ke dalam makanan sebagai zat tambahan atau suplemen (Nasri et al., 2014).

Nutraseutikal dapat digunakan untuk berbagai penyakit yang mengancam jiwa. Metabolit sekunder seperti polifenol, flavon, isoflavon, karotenoid, resveratrol, dan koenzim Q-10 bermanfaat untuk mengatasi penyakit kanker, kolesterol tinggi, tekanan darah tinggi, infeksi, diabetes, inflamasi, pengeroposan tulang, obesitas, dan untuk menunda penuaan (Surve et al., 2019). Sebagian besar nutraseutikal memiliki aktivitas biologi sebagai antioksidan yang dapat mencegah penyakit kronis dengan reaksi reduksi-oksidasi (Nasri et al., 2104).

Meskipun nutraseutikal memiliki potensi senyawa yang menguntungkan bagi kesehatan, tetapi masih banyak nutraseutikal yang sulit diabsorpsi sehingga bioavailabilitasnya rendah dalam darah. Zat aktif pada nutraseutikal juga sulit larut dalam air sehingga menyebabkan dosis harus dinaikkan (Aklakur et al., 2016). Efek terapi juga dapat berkurang karena terjadi degradasi zat aktif pada nutraseutikal (Feng et al., 2020). Selain itu, nutraseutikal juga mengalami metabolisme lintas pertama yang menyebabkan kadar zat aktif

menjadi berkurang (Surve et al., 2019).

Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mencegah degradasi dan meningkatkan kelarutan zat aktif yaitu dengan membentuknya menjadi ukuran nano menggunakan beberapa metode seperti nanopresipitasi, emulsi difusi, emulsifikasi ganda, koaservasi emulsi, dan pelapisan dengan polimer (Pulingam et al., 2022). Teknik coating menggunakan polimer adalah salah satu teknik yang dapat dipilih karena diambil dari bahan berasal dari alam sehingga aman untuk dikonsumsi (Hanan dan Ahmad, 2020). Pelapis yang terbuat dari polimer ini bertujuan sebagai penghalang yang dapat mengurangi laju degradasi zat aktif (Pagno et al., 2017).

Kitosan merupakan biopolimer alami yang dapat digunakan sebagai pelapis karena tidak toksik, mudah terurai oleh lingkungan (*biodegradable*), dan memiliki aktivitas antimikroba (Sutanto et al., 2022). Kitosan adalah senyawa yang terdiri atas *N-acetyl-glucosamine* dan glukosamin yang terbentuk dari proses deasetilasi kitin (Pellis et al., 2022). Kitin adalah polisakarida terbanyak setelah selulosa yang terdapat pada cangkang crustacea (seperti lobster, kepiting), moluska (gurita, kerang, cumi-cumi, siput), alga, serangga, dan dinding sel fungi (Joseph et al., 2021; Crognale et al., 2022). Kitosan bersifat hidrofilik karena memiliki gugus amina (NH₂) dan hidroksida (OH) (Nadia et al., 2021). Sifat tersebut membuat kitosan memiliki potensi untuk digunakan sebagai peningkat kelarutan zat aktif nutraseutikal dalam pelarut polar (Hanan dan Ahmad, 2020).

Terdapat beberapa penelitian yang telah berhasil melapisi nutraseutikal dengan nanopartikel kitosan. Thamaket dan Raviyan (2015) berhasil mengenkapsulasi karoten dengan nanopartikel kitosan. Penelitian oleh Nallamuthu et al. (2015) mampu menjaga kestabilan dan

efektivitas antioksidan asam klorogenat dengan cara *mengcoating* menggunakan nanopartikel kitosan. Penelitian yang dilakukan oleh Dhiman dan Bhalla (2019) telah membuat enkapsulasi *lycopene* dengan nanopartikel kitosan menggunakan metode *ionic gelation*.

Berdasarkan penemuan-penemuan tersebut, artikel ini bertujuan untuk membahas terkait pengaruh kitosan yang dibuat dalam bentuk nanopartikel untuk meningkatkan kualitas nutraseutikal. Diharapkan *review* artikel ini dapat memberikan informasi dan menjadi solusi dalam meningkatkan ketersediaan hayati dan stabilitas senyawa nutraseutikal sehingga efikasinya dapat meningkat.

METODE

Review artikel ini dibuat dengan menganalisis beberapa artikel nasional dan internasional yang berhubungan dengan nanopartikel kitosan untuk meningkatkan kualitas nutraseutikal.

Pemilihan artikel berdasarkan sistem inklusi dan eksklusi. Artikel yang digunakan dalam penulisan *review* artikel ini merupakan artikel yang berkaitan dengan penggunaan nanopartikel kitosan dalam meningkatkan kualitas nutraseutikal dan Sebagian besar artikel tersebut dipublikasikan pada 10 tahun terakhir yaitu dari tahun 2013 sampai 2023. Artikel yang termasuk ke dalam sistem eksklusi atau tidak digunakan dalam *review* ini adalah artikel yang berkaitan dengan topik penulisan, tetapi berasal dari sumber yang tidak terpercaya seperti blogspot dan website tidak resmi lainnya.

Metode Preparasi Nanopartikel Kitosan

Metode Gelasi Ionik

Metode Gelasi Ionik adalah metode yang menjadi dasar pembuatan nanopartikel kitosan.

Gugus amina yang bermuatan positif pada kitosan dapat berikatan dengan anion yang bermuatan negatif (Wirasti et al., 2021). Interaksi antara kation dan *polyanion* akan membentuk kompleks koaservat yang akan melindungi setiap permukaan partikel serta membentuk ukuran yang lebih kecil (Jha dan Mayanovic, 2023). Anion yang sering digunakan dalam metode gelasi ionik ini yaitu *Sodium Tripolyphosphate* (STPP) karena dapat dikonsumsi dan lebih aman (Ningsih et al., 2017).

Asam asetat perlu dicampurkan dengan kitosan agar gugus NH_2 yang terdapat pada kitosan akan menjadi ion amonium (NH_3^+) yang bermuatan positif dalam suasana asam (Sulistyawati dkk., 2020). STPP dicampurkan ke dalam larutan kitosan dengan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu kamar sampai terbentuk partikel nano (Al-Nemrawi et al., 2018). Terbentuknya nanopartikel kitosan ditandai dengan perubahan penampilan dari bening menjadi keruh seperti susu (Jha dan Mayanovic, 2023). Ukuran nanopartikel dapat diatur dengan mengatur konsentrasi kitosan dan *polyanion* (Budi, et al., 2020). Kekurangan metode ini yaitu sulit untuk menghasilkan ukuran nanopartikel yang seragam (Jha dan Mayanovic, 2023).

Metode Koaservasi

Metode koaservasi adalah metode yang digunakan untuk membentuk nanopartikel berdasarkan pengendapan kitosan. Proses ini dilakukan dengan melarutkan kitosan dalam pH asam yaitu kurang dari 6,5. Kemudian diendapkan ke dalam larutan campuran yang bersifat basa misalnya NaOH dan metanol atau *ethanediamine* melalui lubang udara bertekanan sehingga terbentuk partikel kompleks (Ruchika dan Himanshi, 2016). Sentrifugasi dan pencucian menggunakan air dilakukan untuk mengendapkan

nanopartikel yang telah terbentuk dan untuk menghilangkan sisa pelarut. *Cross-linker* dapat ditambahkan untuk membentuk nanopartikel menjadi kompak sehingga pelepasan obat dapat diatur (Wang et al., 2016).

Teknik Reverse Micellar

Reverse Micellar adalah suatu surfaktan yang terbentuk dari fase hidrofobik dan hidrofilik dengan posisi terbalik dimana fase hidrofilik berada di luar permukaan sedangkan fase hidrofobik berada di dalam permukaan yang dapat melindungi zat aktif (Orellano et al., 2020). Fase air yang terpapar oleh lingkungan menguntungkan zat aktif untuk mudah terlarut dalam pelarut polar. Metode ini dapat menghasilkan ukuran nanopartikel yang seragam, tetapi juga memiliki kekurangan yaitu membutuhkan bahan kimia berbahaya dan waktu yang lama (Jha dan Mayanovic, 2023).

Surfaktan dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut organik yang bersifat hidrofobik, kemudian larutan kitosan dicampurkan ke dalam pelarut organik yang telah berisi surfaktan (Ruchika dan Himanshi, 2016). Kekeruhan pada larutan dapat dicegah dengan melakukan pengadukan secara konstan dan berkesinambungan (Wang et al., 2016). Agen pengikat silang atau *cross-linker* dimasukkan ke dalam campuran untuk membentuk ikatan antara gugus polar pada kitosan dengan fase minyak (Orellano et al., 2020). Dilakukan proses penguapan untuk menghilangkan pelarut organik, sedangkan proses pengendapan dilakukan untuk membuang surfaktan yang tidak membentuk nanopartikel (Yadav et al., 2013). Dialisis dilakukan sebelum *freeze drying* untuk menghilangkan bahan yang tidak bereaksi kemudian dilakukan pengubahan bentuk menjadi serbuk kering (Ruchika dan Himanshi, 2016).

Metode Pengayakan

Pada penelitian yang dilakukan oleh Agnihotri et. Al (2004) dilaporkan bahwa kitosan dapat dibuat dengan menggunakan metode pengayakan. Kitosan dicampurkan terlebih dahulu dengan zat aktif dan *cross-linker*. Kemudian campuran tersebut disaring menggunakan saringan dengan ukuran pori yang kecil.

Metode Emulsification Solvent Diffusion

Metode ini dapat dilakukan dengan mencampurkan pelarut organik dan larutan kitosan yang telah mengandung zat penstabil menggunakan mesin pengaduk bertekanan tinggi (Jha dan Mayanovic, 2023). Setelah itu, campuran ditambahkan air dengan volume besar sehingga akan terbentuk emulsi dan terjadi difusi pelarut organik ke dalam fase air yang menyebabkan terbentuk endapan nanopartikel polimer-zat aktif (Wang et al., 2016).

Penghilangan pelarut dapat dilakukan dengan proses penguapan berdasarkan titik didihnya (Yadav et al., 2013). Metode ini dapat digunakan untuk melindungi zat aktif yang larut dalam pelarut non polar atau lipofilik, tetapi metode ini masih memiliki kekurangan yaitu membutuhkan gaya geser yang tinggi (Mohammed et al., 2017).

Metode Spray Drying

Metode *spray drying* merupakan metode pembuatan nanopartikel kitosan dengan membentuk droplet, lalu dikeringkan menggunakan suhu yang tinggi dan bertekanan (Wang et al., 2016). Asam asetat perlu dicampurkan dengan kitosan membentuk larutan, kemudian zat aktif dicampurkan ke dalam larutan kitosan (Ngan et al., 2014). *Cross-linker* ditambahkan secara perlahan ke dalam larutan campuran (Feng et al.,

2020). Larutan dilakukan pengecilan ukuran di dalam tabung yang berisi udara dengan temperatur panas (Aranaz *et al.*, 2017).

Pengaruh Nanopartikel Kitosan pada Nutrasetikal

Antimikroba

Polikationik yang dimiliki oleh kitosan dapat berguna sebagai antimikroba karena kemampuannya untuk berinteraksi dengan membran sel bakteri yang bersifat anion (Kong *et al.*, 2010). Nanopartikel kitosan telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif dan gram positif lebih baik dibandingkan dengan kitosan dengan ukuran makromolekul (Wardani dan Mahmiah, 2018).

Pada ukuran nanopartikel, kitosan juga diketahui mampu menunjukkan aktivitas antijamur dengan nilai hambat minimum antara 10 sampai 500 ppm (Radhakrishnan *et al.*, 2015). Sifat nanopartikel pada kitosan dapat memudahkan untuk menembus inti mikroorganisme sehingga dapat menghambat pembentukan protein serta dapat mengkelat bakteri (Alebouyeh *et al.*, 2020).

Antioksidan

Kitosan dapat mengkelat radikal bebas maupun ion logam dengan memberikan hidrogen atau pasangan elektron bebas (Rajalakshmi *et al.*, 2013). Gugus hidroksil (-OH) dan amina (-NH₂) yang berperan dalam proses ini. Kitosan yang dibentuk sebagai nanopartikel telah terbukti dapat

Tabel 1. Hasil Pengaruh Nanopartikel Kitosan Terhadap Peningkatan Kualitas Nutrasetikal

Sumber Senyawa	Senyawa Nutrasetikal	Aktivitas Biologi	Metode Preparasi	Hasil	Referensi
Ekstrak Kulit Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana</i>)	α -mangostin, xanthon	Antikanker	Gelasi ionik	Efisiensi penjerapan 98% pada α -mangostin-kitosan-alginat	(Wathoni <i>et al.</i> , 2019).
Buah Mahkota Dewa (<i>Phaleria macrocarpa</i> (Scheff) Boerl)	Flavonoid, alkaloid, dan polifenol	Antikanker	Gelasi ionik	Nilai zeta potensial (+60,86 mV dan +48,5 mV)	(Napsah dan Wahyuni ngsih, 2014)
Kulit Kayu Manis	Asam sinama	Antidiabetes	Gelasi ionik	Bioavailabilitas meningkat	(Sarjono <i>et al.</i> , 2018)
Rimpang Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Kurkumin	Antibakteri	Gelasi ionik	Zeta potensial (+41,88 mV dan +51,31 mV), Aktivitas antibakteri meningkat	(Valencia <i>et al.</i> , 2021)
Jahe (<i>Zingiber officinale</i>)	Gingerol	Antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antischistosomal	Gelasi ionik	Respon imun dan antiinflamasi meningkat	(El-Derbawy <i>et al.</i> , 2022).
Wortel	β -Carotene	Antioksidan, antiinflamasi	Gelasi ionik	Zeta potensial (+22 mV), efisien mencegah degradasi	(Esposito <i>et al.</i> , 2022)
Strawberry	Laktoferin	Antimikroba	Gelasi ionik	Zeta potensial (+39,30 mV dan +33,07 mV), aktivitas antimikroba meningkat	(Duarte <i>et al.</i> , 2022)
Sapi	Albumin	Antimikroba	Reverse Micellar	Zeta potensial (+19,5 mV), Stabilitas senyawa meningkat	(Mansouri <i>et al.</i> , 2011)

meningkatkan aktivitas antioksidan dibanding dengan kitosan berukuran besar (Quester *et al.*, 2022).

Tabel diatas adalah hasil yang didapatkan setelah dilakukan *review* dari berbagai sumber artikel ilmiah terkait pengaruh nanopartikel kitosan terhadap peningkatan kualitas nutraseutikal.

Tabel hasil pengaruh nanopartikel kitosan terhadap peningkatan kualitas nutraseutikal menunjukkan bahwa pembuatan nanopartikel kitosan-nutraseutikal banyak digunakan metode gelasi ionik karena proses pembuatan lebih mudah, interaksi *cross-linker* dengan zat aktif bersifat *reversible* sehingga dapat mencegah toksisitas yang mungkin terjadi (Algharib *et al.*, 2022).

Evaluasi Sediaan Nanopartikel Nutraseutikal-Kitosan

Sediaan nanopartikel nutraseutikal dan kitosan yang telah terbentuk harus dievaluasi atau dikarakterisasi terlebih dahulu. Beberapa parameter yang harus dievaluasi yaitu ukuran partikel, zeta potensial, morfologi, dan efisiensi penjerapan.

Ukuran partikel sangat berpengaruh terhadap efektivitas suatu metabolit sekunder yang berkaitan dengan kelarutan, kemampuan menembus membran, dan distribusi ke dalam jaringan target (Hosyar *et al.*, 2016). Ukuran partikel yang semakin kecil membuat luas permukaannya akan meningkat pula sehingga kelarutan zat aktif juga akan meningkat (Rahayu dan Khabibi, 2016). Namun, ukuran partikel yang terlalu kecil juga tidak baik karena dapat menyebabkan terbentuknya agregat (Sun *et al.*, 2021). Ukuran partikel yang baik untuk nanopartikel yaitu antara 10 sampai 1000 nm (Rosyada *et al.*, 2019). Ukuran partikel dan keseragaman ukuran nanopartikel dapat dianalisis

menggunakan Particle Size Analyzer (PSA) (Sulistiyani *et al.*, 2017).

Nilai zeta potensial menunjukkan nilai muatan listrik permukaan partikel yang tersebar pada partikel koloid (Abdassah, 2017). Nilai zeta potensial yang kurang dari -30 mV dan lebih dari +30 mV menunjukkan kestabilan meningkat (Murdock *et al.*, 2008). Proses mengental dan tidak stabil dapat terjadi jika zeta potensial kecil (Juliantomi *et al.*, 2020).

Analisis morfologi dilakukan untuk mengetahui bentuk dan permukaan nanopartikel yang terbentuk (Ridolfo *et al.*, 2021). Hal ini penting dilakukan karena dapat mempengaruhi dalam proses distribusi senyawa ke jaringan target, interaksi seluler, serta tingkat toksisitas senyawa tersebut (Frey *et al.*, 2018). Analisis morfologi dapat dilakukan menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*) dan TEM (*Transmission Electron Microscope*) (Sun *et al.*, 2022). Bentuk morfologi nanopartikel kitosan yaitu berbentuk bulat dan seragam (Vokhidova dan Rashidova, 2021).

Entrapment Efficiency atau Efisiensi Penjerapan merupakan evaluasi yang bertujuan untuk menghitung jumlah zat aktif dalam bentuk persentase yang terperangkap dalam sistem pembawa (Salatin *et al.*, 2017). Nilai efisiensi penjerapan yang semakin meningkat menyebabkan ikatan antara sistem pembawa dengan zat aktif akan semakin kuat sehingga dapat melindungi zat aktif dari degradasi oleh lingkungan luar (Taurina *et al.*, 2017).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil studi *review* artikel yang telah dilakukan didapatkan bahwa nanopartikel kitosan dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas nutraseutikal. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk membuat

nanopartikel kitosan untuk meningkatkan kelarutan dan kestabilan zat aktif. Dalam proses pembuatannya, enkapsulasi zat aktif membutuhkan *Cross-linker* yang berfungsi untuk menghubungkan gugus polar pada kitosan satu dengan lainnya mengakibatkan ukuran menjadi kecil dan kompak. Selain itu, *cross-linker* juga dapat menambah kekuatan ikatan rantai kitosan sehingga kestabilan meningkat, degradasi zat aktif dapat dicegah, dan pelepasan zat aktif dapat diatur. Gugus polar dan ukuran nano yang dimiliki kitosan juga dapat membantu meningkatkan kelarutan zat aktif karena permukaannya yang luas maka akan semakin banyak interaksi molekul zat dengan pelarut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017. Nanopartikel dengan Gelasi Ionik. *Farmaka*, 15(1): 45-52.
- Agnihotri, S. A., Mallikarjuna, N. N., Aminabhavi, T. M. 2004. Recent Advances on Chitosan-Based Micro-and Nanoparticles in Drug Delivery. *Journal Control Release*. 100(1): 5-28.
- Aklakur, M., Rather, M. A., Kumar, N. 2016. Nanodelivery: an emerging avenue for nutraceuticals and drug delivery. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 56(14): 2352–2361.
- Alebouyeh, S., Assmar, M., Mirpour, M. 2020. Effect of Chitosan Nanoparticle from *Penaeus semisulcatus* Shrimp on *Salmonella typhi* and *Listeria monocytogenes*. *Iranian Journal of Public Health*. 49(2): 369-376.
- Algharib, S. A., Dawood, A., Zhou, K., Chen, D., Li, C., Meng, K., Zhang, A., Luo, W., Ahmed, S., Huang, L., Xie, S. 2022. Preparation of Chitosan Nanoparticles by Ionotropic Gelation Technique: Effects of Formulation Parameters and In Vitro Characterization. *Journal of Molecular Structure*. Volume 1252.
- Al-Nemrawi, N. K., Alsharif, S. S. M., Dave, R. H. 2018. Preparation of Chitosan-TPP Nanoparticles: The Influences of Chitosan Polymeric Properties and Formulation Variables. *International Journal of Applied Pharmaceutical*. 10(5): 60-65.
- Aranaz, I., Paños, I., Peniche, C., Heras, Á., Acosta, N. 2017. Chitosan Spray-Dried Microparticles for Controlled Delivery of Venlafaxine Hydrochloride. *Molecules*. 22(11): 1980.
- Ardiansyah, A. 2015. Nutraceutical, Definisi Produk Terkait dan Aplikasinya pada Sumber Daya Laut. *Oseana*. 40(3): 19-28.
- Budi, S., Suliasih, B. A., Rahmawati, I. Erdawati. 2020. Size-Controlled Chitosan Nanoparticles Prepared using Iootropic Gelation. *Science Asia*. 46: 457-461.
- Crognale S., Russo C., Petruccioli M., D’Annibale A. 2022. Chitosan Production by Fungi: Current State of Knowledge, Future Opportunities and Constraints. *Fermentation*. 8(76).
- Dhiman, A. dan Bhalla, D. 2019. Development and evaluation of lycopene loaded chitosan nanoparticles. *Curr Nanomed (Formerly: Recent Patents on Nanomedicine)*. 9(1):61–75.
- Duarte, L. G. R., Ferreira, N. C. A., Fiocco, A. C. T. R., Picone, C. S. F. 2022. Lactoferrin-Chitosan-TPP Nanoparticles: Antibacterial Action and Extension of Strawberry Shelf-Life. *Research square*, pp. 1-28.
- El-Derbawy, M. M., Salem, S. H., Raboo, M., Baiuomy, R. I., Fadil, A. S., Fadil, A. H., Ibrahim, M. R. S., and El Kholy, A. W. 2022. In Vivo Evaluation of the Anti-Schistosomal Potensial of Ginger-Loaded Chitosan Nanoparticles on *Schistosoma mansoni*:

- Histopathological, Ultrastructural, and Immunological Changes. *Journal of Life*. 12 : 1-14.
- Esposto, B. S., Pinho, S. G. B., Thomazini, M., Ramos, A. P., Blácido, D. R. T., Tosi, M. M. 2022. TPP-Chitosomes as Potential Encapsulation System to Protect Carotenoid-Rich Extract Obtained From Carrot by-Product: A Comparison with Liposomes and Chitosomes. *Food Chemistry*. Volume 397.
- Feng, K., Wei, Y. Hu, T., Linhardt, J. R., Zong, M., Wu, H. 2020. Colon-targeted Delivery Systems for Nutraceuticals: A Review of Current Vehicles, Evaluation Methods and Future Prospects. *Journal Pre-proof*, p. 1-75.
- Frey, M., Bobbala, S., Karabin, N., Scott, E. 2018. Influence of Nanocarrier Morphology on Therapeutic Immunomodulation. *Nanomedicine*. 13(14): 1795-1811.
- Hanan, E., dan Ahmad, F. J. 2020. Nutraceutical-Loaded Chitosan Nanoparticles for Healthcare Applications. *Springer*, p. 231-257.
- Hosyar, N., Gray, S., Han, H., Bao, G. 2016. The Effect of Nanoparticle Size on in Vivo Pharmacokinetics and Cellular Interaction. *Nanomedicine*. 11(6): 673-692.
- Jha, R., dan Mayanovic, R. A. 2023. A Review of the Preparation, Characterization, and Applications of Chitosan Nanoparticles in Nanomedicine. *Nanomaterials*. 13: 1-20.
- Joseph, S. M., Krishnamoorthy, S., Paranthaman, R., Moses, J. A., Anandharamakrishnan, C. 2021. A Review on Source-Specific Chemistry, Functionality, and Applications of Chitin and Chitosan. *Carbohydr. Polym. Technol. Appl*. 2.
- Juliantomi, Y., Hajrin, W., Subaidah, W. A. 2020. Nanoparticle Formula Optimization of Juwet Seeds Extract (*Syzygium cumini*) using Simplex Lattice Design Method. *Jurnal Biologi Tropis*. 20(3): 416-422.
- Kong, M., Chen, X. G., Xing, K., Park, H. J. 2010. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *Int J Food Microbiol*. 144(1): 51-63.
- Mansouri, M., Khorram, M., Samimi, A., Osfouri, S. 2012. Preparation of Bovine Serum Albumin Loaded Chitosan Nanoparticles Using Reverse Micelle Method. *Int J Polymer Mater*. 61:1079–1090.
- McClements D. J., Li, F., Xiao, H. 2015. The nutraceutical bioavailability classification scheme: classifying nutraceuticals according to factors limiting their oral bioavailability. *Annu Rev Food Sci Technol*. 6: 299–327.
- Mohammed, M. A., Syeda, J. T. M., Wasan, K. M., Wasan, E. K. 2017. An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 9(4): 53.
- Murdock, R. C., Braydich-Stole, L., Schrand, A. M., Schlager, J. J., Hussain, S. M. 2008. Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Technique. *Toxicol Sci*. 101 : 239-253.
- Nadia, L. M. H., Suptijah, P., Huli, L. O., Nadia, L. O. A. R. 2021. Produksi Karakterisasi Kitosan dari Cangkang Udang Putih (*Litopenaeus vannamei*). *Prosiding Seminar Nasional Perikanan dan Kelautan*. 6(1): 88-94.
- Nallamuthu, I., Devi, A., Khanum F. 2015. Chlorogenic acid loaded chitosan nanoparticles with sustained release property, retained antioxidant activity and

- enhanced bioavailability. *Asian J Pharm Sci.* 10(3): 203–211.
- Napsah, R., dan Wahyuningsih. I. 2014. Preparasi Nanopartikel Kitosan-TPP/ Ekstrak Etanol Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleriamacrocarpa* (Scheff) Boerl) dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas.* 11(1): 7-12.
- Nasri, H., Baradaran, A., Shirzad, H., dan Rafieian-Kopaei, M. 2014. New Concepts in Nutraceuticals as Alternative for Pharmaceutical. *International Journal of Preventive Medicine.* 5(12): 1487-1499.
- Ngan, L. T. K., Wang, S. L., Hiep, D. M., Luong, P. M., Vui, N. T., Dinh, T. M., Dzong, N. A. 2014. Preparation of chitosan nanoparticles by spray drying, and their antibacterial activity. *Res Chem Intermed.* 2165-2175.
- Ningsih, N., Yasni, S., dan Yuliani, S. 2017. Sintesis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis Merah dan Kajian Sifat Fungsional Produk Enkapsulasi. *J. Teknol. Dan Industri Pangan.* 28(1): 27-35.
- Orellano, M. S., Longo, G. S., Porporatto, C., Correa, N. M., Falcone, R. D. 2020. Role of Micellar Interface in the Synthesis of Chitosan Nanoparticles Formulated by Reverse Micellar Method. *Colloids and Surface A.* Volume 599.
- Pagno, C. H., Castagna, A., Trivellini, A., Mensuali-Sodi, A., Ranieri, A., Ferreira, E. A., Rios, A. D. O., Flores, S. H. 2017. The Nutraceutical Quality of Tomato Fruit During Domestic Storage is Affected by Chitosan Coating. *Journal of Food Processing and Preservation.* 42(1).
- Pellis, A., Guebitz, G. M., dan Nyanhongo, G. S. 2022. Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. *Gels.* 8(7) : 393.
- Pulingam, T., Foroozandeh, P., Chuah, J., Sudesh, K. 2022. Exploring Various Techniques for the Chemical and Biological Synthesis of Polymeric Nanoparticles. *Nanomaterials.* 12(3): 576.
- Quester, K., González, S. R., Dávalos, L. G., Flores, C. L., Gallardo, A. G., Merino, S. J. Z., Shimada, A., Mora, O., Duhalt, R. V. 2022. Chitosan Nanoparticles Containing Lipoic Acid with Antioxidant Properties as a Potential Nutritional Supplement. *Animals.* 12(4): 417.
- Radhakrishnan, Y., Gopal, G., Lakshmanan, C. C., Nandakumar, K. S. 2015. Chitosan Nanoparticle for Generating Novel System for Better Applications: A Review. *Journal Molecular and Genetic Medicine.*
- Rahayu, P., dan Khabibi. 2016. Adsorpsi Ion Logam Nikel(II) oleh Kitosan Termodifikasi Tripolifosfat. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi.* 19(1): 21-26.
- Rajalakshmi, A., Krithiga, N., Jayachitra, A. 2013. Antioxidant activity of the chitosan extracted from shrimp exoskeleton. *Middle-east J of Scientific Res.* 16: 1446-1451.
- Ridolfo, R., Tavakoli, S., Junnuthula, V., Williams, D. S., Urtti, A., Hest, J. C. M. V. 2021. Exploring the Impact of Morphology on the Properties of Biodegradable Nanoparticles and Their Diffusion in Complex Biological Medium. *Biomacromolecules.* 22(1): 126-133.
- Rosyada, A., Sunarharum, W. B., Waziiroh, E. 2019. Characterization of Chitosan Nanoparticles as An Edible Coating Material. *International Conference on Green Agro-Industry and Bioeconomy*, pp. 1-5.
- Ruchika, dan Himanshi. 2016. Nano-Therapeutics Arsenal for Intervention of Colon Cancer. *International Journal of Pharmaceutical*

- Sciences and Research. 7(5): 1857-1865.
- Salatin, S., Barar, J., Jalali, M. B., Adibkia, K., Kiafar, F., Jelvehgari, M. 2017. Development of a Nanoprecipitation Method for the Entrapment of a Very Water Soluble Drug Into Eudragit RL Nanoparticles. *Res Pharm Sci*. 12(1): 1-14.
- Sarjono. P. R., Ngadiwiyana, N., Fachriyah, E., Ismiyarto, I., Prasetya, N. B. A., dan Khikmah, K. 2018. Encapsulation of Cinnamaldehyde using Chitosan: Stability, Mucoadhesive and Cinnamaldehyde Release. *Journal of Scientific and Applied Chemistry*. 21(4): 175-181.
- Sulistiyani, Hasanah, H., Wijayanti, T. 2017. Synthesis and Optimization of Chitosan Nanoparticles of Shrimp Shells as Adsorbent of Pb²⁺ Ions. *Jurnal Sains Dasar*. 6(2): 143-150.
- Sulistyawati, E., Nandari, W. W., Nurchasanah, A. R., dan Dewi, K. K. 2020. Kinetika Adsorpsi Mikrokapsul Kitosan Taut Silang Kalium Persulfat terhadap Zat Warna Methyl Orange. *Jurnal Rekayasa Proses*. 14(1): 47-59.
- Sun, H., Jiao, R., An, G., Xu, H., Wang, D. 2021. Influence of Particle Size on the Aggregation Behavior of Nanoparticles: Role of Structural Hydration Layer. *Journal of Environmental Science*. 103: 33-42.
- Sun, Z., Shi, J., Wang, J., Jiang, M., Wang, Z., Bai, X., Wang, X. 2022. A deep Learning-Based Framework for Automatic Analysis of the Nanoparticle Morphology in SEM/TEM Images. *Nanoscale*. 30.
- Surve, D. H., Paul, A. T., and Jindal, A. B. 2019. Nanotechnology based delivery of nutraceuticals. In: *Environmental Nanotechnology*. Springer, Cham, pp. 63–107.
- Sutanto, Y. S., Harti, A. S., Puspawati, N., dan Sutanto, M. 2022. The Effectiveness Antimicrobial of Polysaccharide Gel from Durian Peel Ethanol Extract and Chitosan Gel. *Journal of Medical Sciences*. 10(A) : 982-987.
- Taurina, W., Sari, R., Hafinur, C., Wahdaningsih, S., Isnindar. 2017. Optimasi Kecepatan dan Lama Pengadukan Terhadap Ukuran Nanopartikel Kitosan-Ekstrak Etanol 70% Kulit Jeruk Siam (*Citrus nobilis* L. Var *Microcarpa*). *Traditional Medicine Journal*. 22(1): 16-20.
- Thamaket, P. Raviyan, P. 2015. Preparation and physical properties of carotenoids encapsulated in chitosan cross-linked tripolyphosphate nanoparticles. *Food Appl Biosci J*. 3(1):69–84.
- Valencia, M. S., Júnior, M. F. D. S., Júnior, F. H. X., Veras, B. D. O., Albuquerque, P. B. S. D., Borba, E., F. D. O., Silva, T. G. D., Xavier, V. L., Souza, M. P. D., Cunha, m. D. G. C. D. 2021. Characterization of Curcumin-Loaded Lecithin-Chitosan Bioactive Nanoparticles. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2.
- Vokhidova, N., Rashidova, S. S. 2022. The Influence of Synthesis Conditions on the Film Morphology of Chitosan-Stabilized Silver Nanoparticles. *Polymer Bulletin*.
- Wang, Y. Li, P., Tran, T. T. D., Zhang, J., Kong, L. 2016. Review Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. *Nanomaterials*. 6 (26): 2-18.
- Wardani, G., Mahmiah, S. S. A. 2018. In vitro antibacterial activity of chitosan nanoparticles against mycobacterium tuberculosis. *Pharmacogn J*. 10(1): 162-166.

- Wathoni, N., Rusdin, A., Febriani, E., Purnama, D., Daulay, W., Azhary, S., Panatarani, C., Joni, I. M., Lesmana, R., Motoyama, K., Muchtaridi, M. 2019. Formulation and Characterization of α -mangostin Nanoparticles Coated by Sodium Alginate, Sodium Silicate, and Polyethylene Glycol. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 11(4): 619-627.
- Wirasti, Rahmatullah, S., Slamet, Permadi, Y. W., Agmarina, S. N. 2021. Pengujian Karakter Nanopartikel Metode Gelasi Ionik Ekstrak dan Tablet Daun Afrika (*Vermonia amygdalina* Del.). *Jurnal Wiyata*. 8(2): 147-151.
- Yadav, N., Khatak, S., Sara, U. V. S. 2013. Solid Lipid Nanoparticles-A Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 5(2): 8-18.